


GRADUALLY RELEASING PREPARATION OF WATER-SOLUBLE PEPTIDE**BEST AVAILABLE COPY****Publication number:** JP3068511**Publication date:** 1991-03-25**Inventor:** DEBITSUDO BODOMAA; JIYOONZU UINGU FUONGU;
TOOMASU KISERU; HOOKINZU BARIANTO
MOORUDEINGU; OSUKARU NAGERE; JIEIN EDONA
PIASON**Applicant:** SANDOZ AG**Classification:**

- International: A61K9/14; A61K9/16; A61K9/22; A61K9/26; A61K9/50;
A61K9/52; A61K38/00; A61K38/04; A61K38/22;
A61K38/23; A61K38/31; A61K47/34; A61P1/00;
A61P1/04; A61P1/18; A61P3/10; A61P5/02;
A61P29/00; A61P35/00; C07K1/02; C07K7/06;
C07K7/08; C07K14/575; C07K14/585; C07K14/655;
A61K9/14; A61K9/16; A61K9/22; A61K9/26; A61K9/50;
A61K9/52; A61K38/00; A61K38/04; A61K38/22;
A61K38/23; A61K38/31; A61K47/34; A61P1/00;
A61P3/00; A61P5/00; A61P29/00; A61P35/00;
C07K1/00; C07K7/00; C07K14/435; (IPC1-7):
A61K9/14; A61K37/02; A61K37/30; A61K37/43;
C07K1/02; C07K7/06; C07K7/26; C07K7/36; C07K99/46;
C07K99/58

- european: A61K9/16H6D4; A61K9/50H6D; A61K38/22; A61K38/23;
A61K38/31

Application number: JP19900177665 19900706**Priority number(s):** US19890377023 19890707; US19890411347 19890922**Also published as:**


NL9001537 (A)
LU87764 (A)
JP8198771 (A)
JP7309897 (A)
JP7285853 (A)

more >>

Report a data error here

Abstract of JP3068511

PURPOSE: To obtain a sustained release preparation in the form of tablets or microgranules by including a medicine, especially a water-soluble peptide into a biodegradable and biocompatible polymer base.

CONSTITUTION: A biodegradable and biocompatible polymer base material (e.g. polylactide-coglycolide) is dissolved in a solvent which does not dissolve a medicine compound and a medicine (e.g. somatostatin) dissolved in a solvent which is insoluble to the polymer and the medicine solution is added to and dispersed into the above solution and a phase inducer is added to the produced dispersion to induce formation of microgranules. Then, an oil-in-water type emulsion is added to the mixture to cure the microgranules and the cured microgranules are recovered or an water-in-oil type emulsion containing the medicine in one phase and containing a polymer in other phase is vigorously mixed with an excess aqueous medium containing an emulsifying substance or a protective colloid to form an oil-in-water type emulsion and the organic solvent is eliminated therefrom and the produced microgranules are isolated.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平3-68511

⑤Int. Cl.⁹

A 61 K 9/14

C 07 K 1/02

識別記号

C
K

庁内整理番号

7624-4 C
7624-4 C

⑬公開 平成3年(1991)3月25日

※
審査請求 未請求 請求項の数 13 (全19頁)

⑭発明の名称 水溶性ペプチドの除放性製剤

⑮特 願 平2-177665

⑯出 願 平2(1990)7月6日

優先権主張 ⑰1989年7月7日⑱米国(US)⑲377023

⑳発 明 者 デビッド・ボドマー スイス国シーエイチ-5313クリングナウ・ヘンガーシュト
ラーセ 9㉑発 明 者 ジョーンズ・ウイン アメリカ合衆国ニュージャージー州07054 パーシパニ
グ・フオング イ・ノーマンデイドライブ 41㉒発 明 者 トーマス・キセル ドイツ連邦共和国デイ-7813シュタウフェン・イムシュタ
イナー 9㉓出 願 人 サンド・アクチエンゲ スイス国バーゼル(番地なし)
ゼルシヤフト㉔代 理 人 弁理士 小田島 平吉
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

水溶性ペプチドの除放性製剤

2. 特許請求の範囲

1. a) 重合体基剤材料を薬物化合物を溶解し
ない適当な溶剤中に溶解し、
- b) 段階a)の溶液中の重合体に対する非溶剤で
ある適当な溶剤中の薬物化合物の溶液を添加
し且つ分散させ、
- c) 段階b)の分散物に相誘発剤を添加すること
によってマイクロ粒剤の形成を誘発させ、
- d) 段階c)の混合物に対して水中油形乳濁液を
添加することによってマイクロ粒剤を硬化させ、
且つ
- e) マイクロ粒剤を回収する

段階からなる生体分解性、生体適合性重合体基剤
中の薬物を包含するマイクロ粒剤の製造方法。2.(i) 一相中に薬物を且つ他の相中に生体
分解性、生体適合性重合体を含有する水性の媒体
及び水と相溶しない有機溶剤から成る油中水形乳

濁液を乳化性物質又は保護コロイドを含有する過
剰の水性の媒体と激しく混合することによって油
中水形乳濁液に対して何らかの薬物維持物質を添
加するか又は何らかの中間体粘度上昇段階を適用
することなしに、水中油中形乳濁液を形成させ、
ii) それから有機溶剤を脱離させ、
iii) かくして生じたマイクロ粒剤を単離し且つ乾
燥する

ことから成る、生体分解性、生体適合性基剤中の
薬物を包含するマイクロ粒剤の製造方法。

3. i) 薬物化合物及び生体分解性、生体適合
性重合体を含有する水と相溶しない有機溶剤から
成る薬物化合物懸濁液を乳化性物質又は保護コロ
イドを含有する過剰の水性媒体と激しく混合する
ことによって、何らかの薬物保護物質を添加する
か又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用する
ことなしに、薬物化合物が油成分中に分解してい
る水中油形乳濁液を形成させ、

ii) それから有機溶媒を離脱させ、

iii) かくして生じたマイクロ粒剤を単離し且つ乾

燥する

ことから成る、生体分解性、生体適合性重合体中の薬物化合物を含有するマイクロ粒剤の製造方法。

4. a) 水性媒体中の薬物の溶液、及び

b) 水性の媒体と相溶しない有機溶剤中の重合体の溶液を激しく混合し、生成したa)中のb)の油中水形乳濁液を、

c) 油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、保護コロイドを含有する過剰の水性の媒体と共に激しく混合し、生成した水中油中水形乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を脱離によって硬化させ、且つ生成したマイクロ粒剤を単離する

ことから成るマイクロ粒剤の製造方法。

5. a) 0.8~4.0g/1~120mlの重量/容量比における水又は緩衝液中のソマトスタチンの溶液及び

b) 水性の媒体と相溶しない有機溶剤中のポリラクチド-コグリコリドの溶液を、薬物の重合

有機溶剤の容量/容量比が1/10となるような具合に激しく混合し、生成したb)中のa)の油中水形乳濁液と

c) 0.01~15.0%の濃度で保護コロイドを含有する過剰の水性の媒体とを1/40のab)/c)の容量/容量混合速度比において、

油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、激しく混合し、生成した水中油中水形乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を有機溶剤の蒸発によって硬化させ且つ生成したマイクロ粒剤を単離する

ことから成るマイクロ粒剤の製造方法。

7. a) pH3~8の緩衝液中の2.5g/10mlの重量/容量比におけるオクトレオチドの溶液及び

b) 40g/100mlの重量/容量比における塩化メチレン中のポリラクチド-コグリコリドの溶液を薬物の重合体に対する重量/重量比が1/16となり且つ水性の媒体/有機溶剤の容量/容

体に対する重量/重量比は1/10~50となり且つ水性の媒体/有機溶剤の容量/容量比は1/1.5~30となるような具合に激しく混合し、生成したb)中のa)の油中水形乳濁液と

c) 保護コロイドを含有する過剰の水又は緩衝液とを、1/10~100のab)/c)の容量/容量混合速度において、

油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、激しく混合し、生成した水中油中水形乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を有機溶剤の蒸発によって硬化させ且つ生成したマイクロ粒剤を単離する

ことから成るマイクロ粒剤の製造方法。

6. a) 2.5g/10mlの重量/容量比における水性媒体中のソマトスタチンの溶液及び

b) 40g/100mlの重量/容量比における水性の媒体と相溶しない有機溶剤中のポリラクチド-コグリコリドの溶液を薬物の重合体に対する重量/重量比が1/16となり且つ水性の媒体/有

量比が1/10となるような具合に激しく混合し、生成したb)中のa)の油中水形乳濁液と

c) 重量で0.5%の濃度でゼラチンを含有する、pH3~8の過剰の緩衝液とを、1/40のab)/c)の容量/容量混合速度比において

油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、激しく混合し、生成した水中油中水形乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を有機溶剤の蒸発によって硬化させ且つ生成したマイクロ粒剤を単離し、洗浄し且つ乾燥する

ことから成るマイクロ粒剤の製造方法。

8. 生体分解性、生体適合性重合体基剤中のオクトレオチド又はその塩あるいは誘導体から成る除放射性製剤。

9. ポリオールの40/60~60/40ポリラクチド-グリコリドエステルとしてのペプチド薬物化合物を包含し、ポリオールは3~6のヒドロキシル基を有する(C₃~₆)炭素鎖含有アルコール及び単糖類又は二糖類のグループから選択し、

且つエステル化したポリオールは少なくとも3のポリラクチド-コグリコリドを有する除放性製剤。

10. 25,000~100,000の分子量 M_w と1.2~2の多分散度 M_w/M_n の分子鎖を有する線状40/60~60/40ポリラクチド-コグリコリド重合体中の重量で0.2~10%のペプチド薬物化合物の濃度でカルシトニン、リブレッシン又はソマトスタチンのグループから選択したペプチド薬物化合物を包含する除放性製剤。

11. オクトレオチド-パモン酸塩。

12. オクトレオチドをエンボニン酸又はその反応性誘導体と反応させるオクトレオチド-パモン酸塩の製造方法。

13. 生体分解性、生体適合性重合体マトリックス中のカルニシトン及びリブレッシン並びにそれらの薬学的に許容できる塩類から選択したペプチド薬物化合物から成る除放性製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、薬物、特に水溶性ペプチド、たとえ

及び加水分解影響から保護する重合体中の一定の滞留時間後の薬物除放を可能にするということが示唆されている。

マイクロ粒剤は植込錠の形態にある重合体中のペプチド薬物の非経口デポ製剤のいくつかが公知であるけれども、満足できるペプチド放出プロファイルを実用的に達成しうるものはほとんどない。治療的に作用する薬物血清濃度のための連続的なペプチド放出を達成するため、また、必要に応じ、望ましくない薬理学的副作用を生じる高すぎる薬物血清濃度を避けるために、特別な手段を用いなければならない。

ペプチド薬物放出パターンは、多くの要因、たとえば、ペプチドの種類、及び、薬物が、その水溶性に影響する、遊離の形態で、又は、その他の形態、たとえば塩の形態のいずれで存在しているか、に依存する。別の重要な要因は、文献に記載されている莫大な可能性のリストからの重合体の選択である。

各種の重合体は、それぞれ特性的な生物学的分

ばソマトスタチン又は、たとえばオクトレオチドのような、ソマトスタチン類似体の、生体分解性及び生体適合性重合体基剤、たとえばマトリックス又はコーティング中の、たとえば植込錠又は好ましくはマイクロ粒剤（マイクロカプセル又はマイクロフェアとも呼ばれる）の形態にある除放性（デポ）製剤に関する。

本発明は、さらに、特定の時間にわたって申し分のないペプチド放出プロファイルを示す、かかる製剤に関する。

ペプチド薬物は、たとえば、その代謝的不安定性によって生じる短い半減期のために、経口又は非経口投与後に低い血中生物学的利用能を示すことが多い。その上、経口的に又は鼻腔内に投与するときに、それらは粘膜を通じる貧弱な吸収を示すにすぎないことが多い。長時間にわたって治療的に適切な血中濃度を維持することは困難である。

生体分解性重合体中のデポ製剤として、たとえばマイクロ粒剤又は植込錠としてのペプチド薬物の非経口投与は、ペプチドを生物学的媒体の酵素的

解速度を有している。遊離のカルボキシル基を生成せしめることもでき、それは重合体のpH値に寄与し、従って付加的にペプチドの水溶性及びその放出パターンに影響する。

デポ製剤の放出パターンに影響すると思われるその他の要因は、重合体基剤の薬物負荷、重合体中の薬物の分散の仕方、粒剤及び、植込錠の場合には、加うるにその形状である。さらに他の要因は、製剤が影響を与える体中の部位である。

今日まで、非経口投与のための除放形態にあるソマトスタチン組成物は、恐らくは満足できる血清濃度プロファイルを示す組成物を取得することができなかったために、市販されるに至っていない。

従来の方法の説明

薬物の長時間にわたる放出、すなわち遅延した放出を与えるように設計した薬物を伴う重合体製剤は公知である。

米国特許第3,773,919号は、制御した薬物放出製剤を開示しているが、この製剤においては、薬物、たとえば水溶性ペプチド薬物を生体分

解性且つ生体適合性線状ポリラクチド又はポリラクチド-コ-グリコリド重合体中に分散させる。しかしながら、薬物放出パターンについての記述は全くなく、且つソマトスタチンについても言及していない。米国特許第4,293,539号は、マイクロ粒剤形態にある抗菌性製剤を記している。

米国特許第4,675,189号は、ポリラクチド-コ-グリコリド重合体中のLHRH類似体デカペプチドナフアレリン及び類似のLHRHコンジナーの除放製剤を記している。

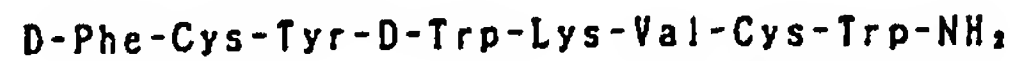
T. チャン、ジャーナル オブ ビオエンジニアリング、第1巻、25~32頁、1976は、極微粒からの生化学的薬剤、酵素及びワクチンの遅延放出を記している。

乳酸の重合体/共重合体及びラクチド/グリコリド共重合体及び関連する組成物の外科的投与に対する作用及び持続放出並びに生体分解については、米国特許第3,991,776号; 4,076,798号及び4,118,470号中に記されている。

は短時間の中に放出される。その上、比較的高い薬物含量が迅速な薬物放出の原因となる。ソマトスタチンについて、または薬物放出パターンについては記載がない。

ヨーロッパ特許第854,81号は、ポリラクチド重合体植込錠からの水溶性ペプチドの連続放出は、重合体分子の少なくとも一部分の分子量を低下させることによって、重合体分子中にグリコリド単位を導入することによって、ポリラクチド-コ-グリコリド分子を用いる場合には重合体のブロック重合体性を増大させることによって、重合体マトリックス中の薬物量の増大によって、且つ植込錠の表面を広くすることによって、刺激されることを開示している。水溶性ペプチドとしてソマトスタチンを挙げてはいるが、ソマトスタチンの放出プロファイルについては記載がなく、たとえば、少なくとも1週間、たとえば1ヶ月にわたって連続的なソマトスタチン血清濃度を取得するためには、これらのすべての要因をどのように組み合わせればよいかについての指示も与えられてい

ヨーロッパ特許明細書第0203031号は、縦欄15~16中に、一連のソマトスタチンオクタペプチド類似体、たとえば下式を有する化合物RC-160を記している。式中で-Cys-部分間に橋かけが存在する。



ポリラクチド-コ-グリコリド重合体によってソマトスタチンをマイクロカプセル化する可能性は、特許請求の範囲第18中に記載されているが、連続的に治療的に活性な血清濃度を達成するための方法については開示していない。

米国特許第4,011,312号は、植込錠の形態にある、低分子量(2000以下)と比較的高いグリコリド含量を有するポリラクチド-コ-グリコリドマトリックスからの抗菌剤、たとえば水溶性ポリミキシンBの連続放出性植込錠をウシの乳腺中に挿入することによって達成できることを記している。共に重合体の急速な生体分解及びそれに伴う薬物の急速な放出を刺激する重合体の低い分子量と高いグリコリド含量のために、薬物

い。

ヨーロッパ特許第92918号は、ペプチド、好ましくは親水性ペプチドの、長時間にわたる連続放出が、たとえば、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、デキストラン、ポリメタクリルアミドのような親水性単位を分子中に導入することによって親水性が高めてある、たとえば、ポリラクチドの通常の水溶性重合体マトリックス中にペプチドを導入することによって、達成することができるということを記している。両親媒性重合体に対する親水性の寄与は、ポリエチレングリコール単位の場合にはエチレンオキシド基によって、ポリビニルアルコール単位又はデキストラン単位の場合には遊離のヒドロキシル基によって、且つポリメタクリルアミド単位の場合にはアミド基によって、与えられる。重合体分子中の親水性単位の存在のために、植込錠は水の吸収後にヒドロゲルの性質を取得する。親水性ペプチドとしてはソマトスタチンを挙げてはいるが、放出プロファイルについての記載はなく、このペプチドに対し

てはどのような種類の重合体が好適であるかということ及び重合体がどの程度の数の親水性基を有する必要があるかについての指示は存在しない。

米国特許GB 2,145,422 B号は、各種の薬物、たとえば、ビタミン、酵素、抗生物質、抗原の持続放出が、薬物を、たとえば、一つ以上、好ましくは3のポリラクチドエステル基を有する、ポリオール、たとえばグルコース又はアソニトールの重合体から成る、たとえばマイクロ粒剤の大きさの、植込錠中に包含させるときに、達成することができるということを記している。ポリラクチドエステル基は、たとえば、グリコリド単位を含有することが好ましい。薬物として何らのペプチド、たとえばソマトスタチンをも挙げてはいず、血清薬物濃度をも何ら開示していない。

発明の要約

本発明は、たとえば、生体分解性、生体適合性重合体中の、たとえばカプセル封じ重合体マトリックス中の、薬物、特に、ホルモンとして活性な水溶性ソマトスタチン又はたとえばオクトレオチド

でマイクロ粒剤生成を誘発し、

d) 段階c)の混合物に対して水中油形乳濁液を添加してマイクロ粒剤を硬化させ、且つ

e) マイクロ粒剤を回収する

ことから成る生体分解性、生体適合性基剤中の薬物から成るマイクロ粒剤の製造方法をも提供する。

われわれは、薬物のマイクロ粒剤の製造のための三相乳濁液方法の特に有用な修飾方法をも見出した。

本発明に従ってマイクロ粒剤を製造するための方法を提供するが、この方法は

(i) 水性の媒体及び水と相溶しない有機溶剤から形成させた、一相中に薬物を且つ他相中に生体分解性、生体適合性重合体を含有する油中水形乳濁液を乳化性物質又は保護コロイドを含有する過剰の水性の媒体と激しく混合して、油中水形乳濁液に何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、水中油中水形乳濁液を形成させ、

(ii) それから有機溶剤を離脱させ、

のようなソマトスタチン類似体の、申し分のない薬物血清濃度を提供する、除放性製剤、たとえば、マイクロ粒子製剤に関する。

本発明のマイクロ粒剤は、何らかの通常の方法によって、たとえば有機相分離方法、噴霧乾燥方法又は三相乳濁液方法によって製造することができ、その際、相分離又は三相乳濁液を用いる場合には、重合体を薬物と共に沈殿させ、次いで生成物を硬化させる。

所望するならば、除放性製剤は植込錠の形態をとることができる。

われわれは薬物のマイクロ粒剤の製造のためには相分離方法の特に有用な修飾方法を見出した。

本発明においては、段階：

a) 重合体基剤材料を、薬物化合物を溶解しない、適当な溶剤中に溶解し、

b) 重合体に対する非溶剤である適当な溶剤、たとえばアルコール、中の薬物化合物の溶液を段階a)の溶液中に添加し且つ分散させ、

c) 段階b)の分散物に対して相誘発剤を添加し

(iii) かくして生じたマイクロ粒剤を単離し且つ乾燥することから成っている。

本発明はさらに：

a) ポリオールの40/60～60/40ポリラクチド-コ-グリコリドエステル中のペプチド薬物化合物からなり、ポリオール単位は3～6のヒドロキシル基を有する(C₁～₆)炭素鎖含有アルコール及び単糖類又は二糖類のグループから選択し、且つエステル化したポリオールは少なくとも3のポリラクチド-コ-グリコリドを有する除放性製剤；

b) 25,000～100,000の分子量M_wと1.2～2の多分散度M_w/M_nの線状鎖を有する40/60～60/40ポリラクチド-グリコリド重合体中の、0.2好ましくは10%の重量のペプチド薬物化合物の濃度における、カルシトニン、リブレッシン又はソマトスタチンのグループから選択したペプチド薬物化合物から成る除放性製剤；

c) 生体分解体、生体適合性重合体基剤中のオクトレオチド又はその塩あるいは誘導体、をも提供する。

われわれはオクトレオチドの新規塩は、このような製剤中できわめて安定であるパモン酸塩であることを見出している。

本発明は、かくして、(i)オクトレオチドパモン酸塩及び(ii)オクトレオチドをエンボン酸（又はその反応性誘導体）と反応させることから成るオクトレオチドパモン酸塩の製造方法を提供する。

さらにまたは本発明は、治療を必要とする患者に対して、特に先端巨大症又は乳癌の治療のために、上記のようなデボ製剤を非経口的に投与することから成る患者へのペプチドの投与の方法を提供する。

好適実施形態の説明

本発明の方法において使用するための薬物は水溶性薬物、たとえばペプチドであることが好ましい。

本発明の方法及び製剤中で使用するためのペブ

の他の官能基によって置換してあり且つ／又は一以上の基が一つ以上の他の等価の基で置換してある、直鎖、橋かけ又は環状ポリペプチドを意味する。一般に、この用語は未修飾のソマトスタチンペプチドのものと定性的に類似の効果を表わす生物学的に活性なペプチドのすべての修飾誘導体を包含する。

かくしてソマトスタチンの作働薬類似体は、生理学的機能の調節に対する効果において天然ソマトスタチンに置き換えるために有用である。好適な公知のソマトスタチンは以下のものである：

a) (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-オール

(包括名 オクトレオチド)

b) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂

c) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-TrpNH₂

d) (D)Trp-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂

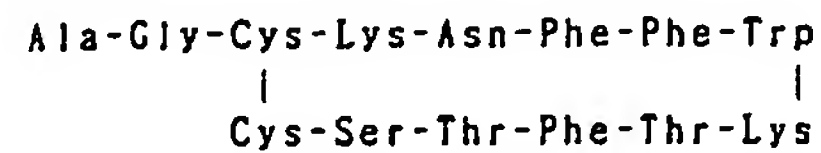
e) (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂

* *

f) 3-(2-(ナフチル)-(D)Ala-Cys-Thr-(D)-Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂

チドは、たとえば、サケのカルシトニンのような、カルシトニン、リブレッシン及び天然に産するソマトスタチン及びそれらの合成類似体とすることができる。

天然に産するソマトスタチンは好適な化合物の一つであつて、下記構造を有するテトラデカペプチドである：



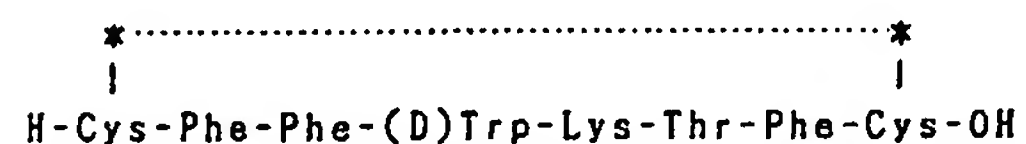
このホルモンは視床下部腺及びその他の器官、たとえばG I管によって生じ、G R Fと共に下垂体成長ホルモン放出の神経調節を媒介する。下垂体によるG H放出の抑制に加えて、ソマトスタチンは、中枢及び末梢神経、胃腸及び導管平滑筋を含有する、多くの系の有効な抑制剤である。

“ソマトスタチン”という用語は、その類似体又は誘導体を包含する。誘導体及び類似体とは、その中の一つ以上のアミノ酸単位が省略してあり且つ／又は一つ以上の他のアミノ基によって置換してあり且つ／又は一つ以上の官能基が一つ以上

g) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂
 h) 3-(2-ナフチル)-Ala-Cys-Tyr-(D)-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂
 i) (D)Phe-Cys-β-Nal-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂

ここで化合物a) ~ i) のそれぞれ中で、次の式で示すように、*記号を付ししたアミノ酸間には橋かけが存在する。

その他の好適なソマトスタチンは以下のものである：



(ペールら、メタポリズム、27、補遺1、13
9(1978)参照)

* *
Asn-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba

(ヨーロッパ特許公開第1295号及び出願番号
第78号100994.9参照)

* *
 MeAla-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Phe

(バーバーら、サイフ サイエンス、34、1371~1374 (1984) 及びヨーロッパ特許出願第82106205.6号 (第70021号

として公開) 参照)、シクロとしても公知

(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe)。

^{*}
NMePhe-His-(D)Trp-Lys-Val-Ala^{*}

(R.F. ナットら、クリン、グオツヒエンシユル

(1986) 64 補遺 VII 参照)

^{*}
H-Cys-His-His-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH^{*}

(EP-A-200, 188 参照)

^{*}
X-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH₂^{*}

及び

X-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol

ここで X は特にカチオンアンカである。

^{*}
Ac-hArg(Et₃)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-NH₂^{*}

(EP 0363589 A2 参照)

ここで、上に挙げたアミノ酸中で*記号を付したアミノ酸間に橋かけが存在する。

特定の化合物を包含する上記の全文献の内容を参考のために特にここに編入せしめる。

誘導体という用語は糖残基を有する相当する誘導体をも包含する。

ソマトスタチンが糖残基を有している場合には、

の形態又はそれらの錯体の形態で存在することができる。酸付加塩は、たとえば、有機酸、高分子酸及び無機酸を用いて生成させることができる。酸付加塩は、たとえば、塩酸及び酢酸塩を包含する。錯体は、たとえば、ソマトスタチンから無機物質、たとえば、Ca²⁺ 及び Zn²⁺ 塩のような無機塩又は水酸化物の添加及び/又は高分子有機物質の添加によって生成する。

このような製剤に対して、特に低下した初期薬物バーストをもたらすマイクロ粒剤に対して好適な塩は酢酸塩である。本発明はさらに、特に植込錠及びその製造のための方法に対して有用な、パモン酸塩をも提供する。

パモン酸塩は常法によって、たとえば、エンボニン酸(パモン酸)を、たとえば、遊離塩基の形態にあるオクトレオチドと反応させることによって取得することができる。この反応は極性溶剤中で、たとえば、室温において行なうことができる。

ソマトスタチンは薬物の長期間投与が計画される疾病、たとえば、過剰の GH 分泌を包含するか

それは N-末端アミノ基に対して及び/又はペプチド側鎖中に存在する少なくとも一つのアミノ基に対して、より好ましくは N-末端アミノ基に対して結合していることが好ましい。このような化合物及びそれらの製剤は、たとえば、WO 88/02756 中に開示されている。

オクトレオチドという用語は、Cys 残基間に橋かけを有する、部分：

^{*}
-D-Phe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-を含むものを包含する。

特に好適な誘導体は N^α-[α-グリコシル-(1-4-デオキシフルクトシル)-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-オール及び N^α-[β-デオキシフルクトシル-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-オールであり、ここでそれぞれ、-Cys-部分間に橋かけを有し、酢酸塩形態であることが好ましく、且つ、それぞれ、上記の特許明細書の実施例 2 及び 1 中に記されている。

ソマトスタチンは、たとえば、遊離の形態、塩

又はそれを伴う病因による疾病の治療において、たとえば、先端巨大症の治療において、使用するために、胃腸病の治療において、たとえば、消化性潰瘍、腸内皮膚及び膵臓内皮膚フィステル、炎症性腸症候群、ダンピング症候群、水様下剤症候群、急性膵臓炎及びガストロエンテロパシク内分泌腺腫瘍(たとえば、ビポマス、GRFマス、グリカゴノマス、インシュリノマス、ガストリノマス及びカルチノイド腫瘍)並びに胃腸内出血、乳癌及び糖尿病に伴う併発症の治療又は予防において使用するために、必要とされている。

重合体基剤は生体適合性且つ生体分解性重合体、たとえば、ポリオール部分、たとえば、グルコースから由来する線状連鎖である線状ポリエステル、枝分れポリエステルから製造することができる；その他のエステルはポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリアルキレンオキサレート、クリブスサイクル、たとえばくえん酸サイクル、の酸のポリアルキレングリコールエステルなど及びそれらの共重合体で

ある。

本発明の好適重合体は線状ポリエステル及び枝分れ鎖ポリエステルである。線状ポリエステルはアルファヒドロキシカルボン酸、たとえば、乳酸及びグリコール酸から、ラクトン二量体の縮合によって製造することができる(たとえば米国特許第3,773,919号参照)。

本発明において使用することが好ましい線状ポリラクチド-コ-グリコリドは25,000~100,000の分子量と、たとえば、1.2~2の多分散度 M_w/M_n を有していることが好都合である。

本発明において使用することが好ましい枝分れポリエステルは、開始剤としてポリヒドロキシ化合物、たとえばポリオール、たとえばグルコース又はマンニトールを使用して製造することができる。これらのポリオールのエステルは公知であって、英国特許GB2,145,422B中に記されている。ポリオールは少なくとも3のヒドロキシル基を有し且つ20,000に至るまでの分子量

込錠及びシクロ粒剤に対して物理的安定性、たとえばある程度の硬度を与え、それによって相互の粘着を防ぐことができる一方、比較的短かいポリラクチド連鎖の存在のために数週間乃至1又は2月にわたる重合体の制御できる生体分解速度及び相当するペプチドの持続放出をもたらす、それがそれから製造したデポ製剤を、たとえば、1ヶ月放出に対して適当なものとするということである。

星形重合体は約10,000~200,000、好ましくは25,000~100,000、特に35,000~60,000の範囲の主分子量 M_w と、たとえば、1.7~3.0、たとえば2.0~2.5の多分散度を有している。 M_w 35,000及び60,000の星形重合体の固有粘度は、それぞれ、クロロホルム中で、0.36及び0.51dl/gである。 M_w 52,000を有する星形重合体は、クロロホルム中で0.475dl/gの粘度を有している。

ミクロスフェア、マイクロカプセル及びマイクロ粒剤の用語は、本発明に関しては互換性があるとい

を有しており、少なくとも1、好ましくは少なくとも2、たとえば平均して3のポリオールのヒドロキシ基が、ポリラクチド又はコ-ポリラクチド鎖を含有しているエステル基の形態にある。一般に0.2%のグルコースを重合の開始のために使用する。枝分れポリエステルの構造は星形である。本発明における使用が好適な線状及び星形重合体中の好適なポリエステル鎖は、アルファカルボン酸部分、乳酸及びグリコール酸、又はラクトン二量体の共重合体である。ラクチド：グリコリドのモル比は約75：25~25：75、たとえば、60：40~40：60であり、55：45~45：55、たとえば55：45~50：50がもつとも好適である。

星形重合体は、開環重合を可能とする触媒の存在において、ポリオールとラクチド及び好ましくはさらにグリコリドとを高温で反応させることによって、製造することができる。

本発明の製剤中の星形重合体の利点は、その分子量を比較的高くすることができることにより植

うことを了解すべきであり且つ重合体によるペプチドのカプセル封じを意味しており、その場合にペプチドに対するマトリックスとなる重合体全体にわたってペプチドが分布していることが好ましい。その場合にはミクロスフェア又はより一般的にはマイクロ粒剤の用語を用いることが好ましい。

本発明の相分離方法の使用により、本発明の製剤は、たとえば、重合体基剤をペプチドに対する非溶剤である溶剤中に溶解し、次いで重合体-溶剤組成物中にペプチドの溶液を添加し且つ分散させることによって製造することができる。その際、相誘発剤、たとえば、シリコン油を添加して重合体によるペプチドのカプセル封じを誘発する。

薬物バースト効果は、相分離以前に薬物溶液を重合体溶液に添加することによる超微細薬物粒子のその場沈殿によって著るしく低下させることができる。従来の方法は乾燥粒子を直接に重合体溶液に添加することを包含している。

ペプチド放出の治療的持続期間は、マイクロ粒剤の緩衝液/ヘプタン乳濁液による硬化/洗浄によっ

て、増大させることができる。従来の方法は硬化工程後に洗浄を行わないか、又は、別個の水洗工程を包含している。

水中油形 (= O/W) の乳濁液を用いてミクロスフェアを洗浄し且つ硬化させると共に包み込まれていないペプチドを除去することができる。洗浄は、ミクロスフェアの表面からの包み込まれていないペプチドの除去を促進する。ミクロスフェアの表面からの過剰のペプチドの除去は、多くの通常のカプセル封じ製剤の特性である、初期の薬物のバーストを低下させる。かくして、ある期間にわたる、より一貫した薬物放出が可能となる。

乳濁液は残留重合体溶剤とシリコン油の除去をも助ける。乳濁液は重合体ペプチド混合物に対して添加してもよいし、あるいは混合物を乳濁液に加えてもよい。重合体ペプチド混合物を乳濁液に加えることが好ましい。

O/W乳濁液は、たとえば、ソルビタンモノオレエート (スパン 80 ICI 社) などのような乳化剤を用いて調製して安定な乳濁液を形成させ

溶剤プラス乳化剤；及び硬化のための溶剤プラス乳化剤及びその後の別個の洗浄工程。

O/W乳濁液は分散剤なしで使用することができる。しかしながら、分散剤は静電気によるミクロカプセルの乾燥粒子の凝集を回避し且つ残留溶剤の濃度の低下を助ける。

重合体マトリックス材料のための溶剤の例は塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、酢酸エチルなどを包含する。ペプチドは、重合体溶剤と相溶する、アルコール溶剤、たとえばメタノール中に溶解することが好ましい。

相誘発剤 (コアセルベーション剤) は重合体-薬物混合物と混合できる溶剤であり、硬化以前に未発達したミクロカプセルの形成を生じさせる；シリコン油は好適な相誘発剤である。

O/W乳濁液は常法により有機相としてヘプタン、ヘキサンなどを用いて調製することができる。

本発明のミクロ粒剤は一般に公知の噴霧乾燥方法によって製造することもできる。この方法によれば、ソマトスタチン、又は有機溶剤、たとえば、

ることができる。乳濁液は、ペプチド及び重合体材料に対して害のない緩衝剤によって、緩衝することができる。緩衝液は、たとえば、りん酸塩緩衝剤、酢酸緩衝剤などのような酸性緩衝剤から調製することができる。緩衝液の代りに水のみを用いることもできる。

緩衝液の有機相としてはヘプタン、ヘキサンなどを用いることができる。

乳濁液は、たとえば、シリコン油のような分散剤を含有することができる。

好適な乳濁液は、ヘプタン、pH 4 のりん酸塩緩衝液、シリコン油及びソルビタンモノオレエートから成ることができる。初期薬物放出が望ましい場合には、単一の非溶剤硬化段階を乳濁液硬化の代りに用いることができる。溶剤としてはヘプタン、ヘキサンなどを用いることができる。

O/W乳濁液に代わるものとしては、ミクロカプセルの硬化のために、次のようなものを用いることができる：

洗浄なしでミクロカプセルを硬化させるための

メタノール中、水中あるいは、たとえば pH 3 ~ 8 の緩衝液中のペプチドの溶液及び上記の溶剤とは相溶しない有機溶剤、たとえば塩化メチレン中の重合体の溶液を十分に混合する。

生成した溶液、懸濁液又は乳濁液を次いで、空気流中で、好ましくは温空気流中で噴霧する。生成したミクロ粒剤を、たとえばサイクロンによって集め、必要に応じ、たとえば pH 3.0 ~ 8.0、好ましくは pH 4.0 の緩衝液中で又は蒸留水中で洗浄したのち、たとえば 20 ~ 40 °C の温度で減圧下に乾燥する。粒剤が、生体内で薬物バーストを示し且つその薬物バーストの程度が望ましくない場合には、洗浄工程を適用することができる。緩衝液としては酢酸塩緩衝液を用いることができる。

かくして生体内で向上したソマトスタチン放出プロフィールを示すミクロ粒剤を取得することができる。

かくして本発明はさらに、本発明の方法によって製造したミクロ粒剤に関する。かくして本発明

はさらにソマトスタチン又はソマトスタチンのメタノール又は水あるいはpH 3～8の緩衝液中のソマトスタチンの溶液を塩化メチレン中のポリラクチド-コーグリコリドの溶液と混合し且つ生成した重合体溶液中のソマトスタチンの溶液、乳濁液又は懸濁液を温空気流中で噴霧し、ミクロスフェアを集め、それをpH 3.0～8.0の緩衝剤溶液又は蒸留水中で洗浄したのち、20～40℃の温度で減圧下に乾燥することによって製造した徐放性製剤を提供する。相分離方法によって調製したマイクロ粒剤と比較して、噴霧乾燥方法においてはシリコン油を用いないから、それらは全くシリコン油を含有していない。

本発明の製剤は三相乳化剤方法を用いて製造することもできる。典型的な方法においては、ペプチド、たとえばオクトレオチドを適当な溶剤、たとえば水中に溶解し、ペプチドに対して非溶剤である溶剤、たとえば、塩化メチレン中の重合体、たとえば50/50ポリ(D, L-ラクチド-コーグリコリド)グルコースの溶液中で激しく乳化

させる。重合体マトリックス材料に対する溶剤の例は塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、酢酸エチルなどを包含する。生成する水/油(W/O)乳濁液を、さらに、乳化性物質、たとえばアニオン又は非イオン界面活性剤又はレシチンあるいは保護コロイド、たとえばゼラチン、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールを含有する過剰の水中に乳化させると、それによって三相(W/O/W)乳濁液の連続的生成が生じる。重合体の自発的沈殿によってマイクロ粒剤が生成し、有機溶剤の蒸発によって硬化する。ゼラチンはミクロスフェアの凝集を防ぐために働く。マイクロ粒剤の沈降後に上澄液を傾瀉し、マイクロ粒剤を水で洗ったのち、酢酸塩緩衝液で洗う。次いでマイクロ粒剤を濾過したのち乾燥する。

ペプチドを直接に重合体溶液中に分散させ、そののちに生じた懸濁液をゼラチン含有水相と混合することもできる。

三相乳化剤方法は米国特許第4,652,441

号により公知である。この特許によれば、第一段階において、溶剤中の薬物溶液(1)、たとえば、水中のソマトスタチン(第2縦欄、31～32行)を、第一の溶剤が、その中に溶解しない別の溶剤、たとえば塩化メチレン中の、過剰のポリラクチド-コーグリコリド溶液(2)と十分に混合して溶液(2)中の(1)の微細な薬物含有液滴の油中水形(W/O)乳濁液(3)を与える。溶液(1)中には付加的に、いわゆる薬物保持剤(縦欄1, 31行)、たとえばゼラチン、アルブミン、ペクチン又は寒天をも溶解させる。

第二段階において、内側の相(1)の粘度を、加熱、冷却、pH変化、金属イオンの添加又はアルデヒドによるゼラチンの橋かけのような、適宜の手段によって増大させる。

第三段階において、過剰の水をW/O乳濁液(3)と十分に混合して(第7縦欄、52～54行)、W/O/W形3相乳濁液を生成させる。必要に応じ、過剰の水中には、たとえば陰イオン又は非イオン界面活性剤、あるいは、たとえば、ポ

リビニルピロリドン、ポリビニルアルコール又はゼラチンのグループから選んだ、いわゆる乳化剤を存在させてもよい(第7縦欄、56行)。

第四段階において、W/O/W乳濁液に“水中乾燥”を施す(第52行)。これは油層中の有機溶剤を脱離させてマイクロ粒剤を生成させることを意味する。この脱離は公知の方法で(第8縦欄、3～5行)、たとえば攪拌しながらの圧力低下(第8縦欄、第5～7行)又は油層(たとえば塩化メチレン)中への窒素ガスの吹込み(第19行)によって達成される。

生成したマイクロ粒剤を遠心分離又は濾過によって回収し(26～27行)且つ重合体中に組込まれない成分を水洗によって除去する(29行)。必要ならば、マイクロ粒剤を減圧下に加熱することによって、水と溶剤の一層良好な除去(たとえばマイクロ粒剤壁からの塩化メチレンの除去)を達成することができる(30～32行)。

上記の方法は本発明による製剤の製造に対してもしも申し分ないけれども、しかしながら、前記のい

わゆる薬物保持物質、たとえば、ゼラチン、アルブミン、ペクチン又は寒天も、やはり生成するマイクロ粒剤中に封入される。

われわれはここに、薬物保持物質の添加（＝溶液（1）中）及び内側の相の粘度上昇のための段階を省き且つ三相W/O/W乳濁液の過剰の水中で、乳化性物質又はゼラチンのような保護コロイドを添加する手段を用いるときは、やはり申し分のないマイクロ粒剤を取得することができるということを見出した。その上、マイクロ粒剤は薬物保持物質を何ら含有せず且つきわめて少量の塩化メチレンを含有するのみである。

それ故、本発明は：

a) 水性の媒体、好ましくは水又は緩衝液中の、好ましくは0.8～4.0 g/l～120 ml、特に2.5 g/l 10 mlの重量/容量比の、且つpH 3～8の緩衝液、特に酢酸塩緩衝液中の、薬物、好ましくはソマトスタチン、特にオクレオチドの溶液、及び

b) 水性の媒体と相溶しない有機溶剤、たと

／O／W乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を、有機溶剤、好ましくは塩化メチレンの脱離によって、好ましくは蒸発によって硬化させ、且つ生成したマイクロ粒剤を単離し、場合によっては洗浄し且つ乾燥することによって製造したマイクロ粒剤の製造方法を提供する。

本発明はさらに、薬物を直接に重合体溶液中に分散させ、その後に生成分散液をゼラチン含有水相と混合することから成る、変更方法をも提供する。

さらに本発明は、これらの方法によって製造した、マイクロ粒剤をも提供する。噴霧乾燥法によって製造したマイクロ粒剤と同様に、それらはシリコン油を含有していない。公知の三相乳濁液方法に従って調製したマイクロ粒剤と異なって、それらは全く保護コロイドを含有していない。

徐放性製剤は、たとえば、下記のような別の方法によって製造することもできる：

—ペプチドが植込錠の製造に対して十分なように安定であるときは、特に前記のようにして、ポ

えば塩化メチレン中の好ましくは40 g/90～400 ml、特に40 g/100 mlの重量/容量比における、前記のような重合体、好ましくはポリラクチド—コ—グリコリドの溶液を、好ましくは薬物の重合体に対する重量/重量比が1/10～50、特に1/16となり且つ水性の媒体/有機溶剤の容量/容量比が1/1.5～30、特に1/10となるような具合に、激しく混合し、生成するb)中のa)のW/O乳濁液と

c) 好ましくは重量で0.01～15.0%の濃度の乳化性物質又は保護コロイド、特に0.1～3%、特に0.5%の濃度のゼラチン、を含有する過剰の水性の媒体、好ましくは水又は、好ましくはpH 3～8の緩衝液、たとえば酢酸塩又はりん酸塩緩衝液とを、1/10～100、特に1/40のa b) / c)の容量/容量混合速度比において、

油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保持物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、激しく混合し、生成したW

リラクチド—コ—グリコリド中のペプチド、たとえば、ソマトスタチンを含有するマイクロ粒剤又はペプチドと重合体を混合することによって取得したその混合物を、たとえば70～100℃の温度で加熱し且つ押出しと緻密な物質への冷却及びその後押出物を切断し且つ場合によっては洗浄および乾燥する。

本発明による製剤は無菌の条件下に製造することが好都合である。

本発明による製剤はデポ形態、たとえば、注射できるミクロスフェア又は植込錠として利用することができる。

それらは通常の方法によって、たとえば、その中に含まれる薬物に対して公知の適応症に対して、皮下又は筋肉内注射によって、投与することができる。

オクレオチドを含有する徐放性製剤は、オクレオチド又はその誘導体のすべての公知の適応症に対して、たとえば英国特許第2,199,829 A、89～96頁中に開示するもの、並びに先

端巨大症及び乳癌に対して投与することができる。

本発明のマイクロ粒剤は約1~250ミクロン、好ましくは10~200、特に10~130、たとえば10~90ミクロンの粒径範囲を有することができる。植込錠は、たとえば、約1~10立方mmの大きさとするることができる。製剤中に存在する薬物、すなわち、ペプチドの量は、望ましい1日当りの放出用量、従ってマトリックス重合体の生体分解速度に依存する。ペプチドの正確な量は生物学的利用能試験によって確かめることができる。製剤は重合体マトリックスに対して重量で3.0~6%の量でペプチドを含有することができる。

マイクロ粒剤からのペプチドの放出時間は1~2週間乃至約1ヶ月とすることができる。

徐放性製剤は、生体分解性、生体適合性重合体基剤中のソマトスタチン、たとえばオクトレオチドを包含しており、それは、体重kg当たり10mgのソマトスタチンの投与量でラットの皮下に投与するときに、30日の期間にわたって、又は都

合がよければ60日間にわたって、少なくとも0.3ng/mlで且つ好ましくは20ng/ml未満の血清中のソマトスタチンの濃度を示すことが好都合である。

あるいは、徐放性製剤は、体重kg当たり5mgの投与量で筋肉内にウサギに対して投与するときに50日間にわたって少なくとも0.3ng/mlの濃度で且つ具合がよければ最大20ng/mlの濃度を要す、生体分解性、生体適合性重合体基剤中のソマトスタチン、たとえば、オクトレオチドから成ることが好都合である。

取得したソマトスタチン、たとえばオクトレオチド含有デポ製剤のその他の好適な性質は、使用する製造方法に依存して、以下のものである：

相分離方法

ウサギ：ソマトスタチン5mg/kg、筋肉内
遅延 (0-42日) 76%
平均血清濃度(Cp.理想的) (0-42日) 4ng/ml
AUC (0-42日) 170ng/ml×日

噴霧乾燥方法

ng/ml
AUC (0-42/43日) 160~270
ng/ml×日

かくして本発明は、下記の性質を有するソマトスタチン、好ましくはオクトレオチド及びオクトレオチド類似体組成物をも提供する：

1. 0~42又は43日の期間にわたる少なくとも70%、好ましくは少なくとも74%、たとえば少なくとも75%、80%、88%又は少なくとも89%の遅延、及び/又は

2. ラット中に、10mgのソマトスタチンを皮下投与するときに、0~42日間にわたる2.5~6.5、好ましくは4~6.5ng/mlの平均血清濃度及び/又は、ウサギ中に5mgのソマトスタチンを筋肉内投与するときに、0~42又は43日間にわたる3.5~6.5、たとえば4~6.5ng/mlの平均血清濃度、及び/又は

3. 10mgのソマトスタチンを皮下投与したラットに対する、0~42日間にわたっての少なくとも160、好ましくは170~230ng/

ラット：ソマトスタチン10mg/kg、皮下
遅延 (0-42日) >75%
平均血清濃度(Cp.理想的) (0-42日) 4~6ng/ml
AUC (0-42日) 170~210ng/ml×日

ウサギ：ソマトスタチン5mg/kg、筋肉内
遅延 (0-43日) >75%
平均血清濃度(Cp.理想的) (0-43日) 4~6ng/ml
AUC (0-43日) 200~240ng/ml×日

三重乳化剤方法

ラット：ソマトスタチン10mg/kg、皮下
遅延 (0-42日) >75%
平均血清濃度(Cp.理想的) (0-42日) 4~6.5ng/ml
AUC (0-42日) 170~230ng/ml×日

ウサギ：ソマトスタチン5mg/kg、筋肉内
遅延 (0-42/43日) >74%
平均血清濃度(Cp.理想的) (0-42/43日) 3.5~6.5

mg × 日のAUC、及び/又は5mgのソマトスタチンを筋肉内投与したウサギに対する、0～42又は43日間にわたっての、少なくとも160、好ましくは180～275、たとえば200～275 ng/mg × 日のAUC。

上記の徐放性製剤の定量的特性に対しては、ここではF. ニンマーフォール及びJ. ローゼンタラー、インターナショナル ジャーナル オブ ファーマシユート、32, 1～6 (1986)に記載の面積偏差(AD)の方法を用いる。

簡単にいえば、AD方法は、実験による血清濃度-時間曲線(AUC)下の面積の等面積の長方形への変換によって生じる一定平均血清濃度(Cp, 理想的)である理想プロファイルからの実験血清プロファイルからの実験血清プロファイルの面積偏差を計算する。面積偏差百分率(AUCと記す)から遅延%を次のようにして計算する:

$$\text{遅延}\% = 100 \times (1 - AD/AUC)$$

この方法によって、あらかじめ選んだ時間にわたって測定した全血清プロファイルを単一数学的指

の文献であると認めるには低すぎる。

以下の実施例によって本発明を例証する。

重合体のMwはポリスチレンを標準として用いるGPCによって測定したときの平均分子量である。

実施例1

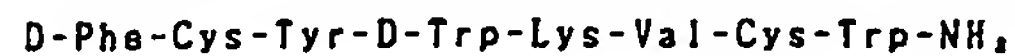
1gのポリ(D, L-ラクチド-コ-グリコリド)(モル比50/50、Mw=45,000; 多分散度約1.7)を磁気攪拌機を用いて15mlの塩化メチレン中に溶解し、次いで0.5mlのメタノール中に溶解した75mgのオクトレオチドの酢酸エステルを添加した。15mlのシリコーン油(ダウ360医用シリコーン油、1000cs)を重合体ペプチド混合物に加えた。かくして生じた混合物を400mlのn-ヘプタン、1000mlのpH4のりん酸緩衝液、40mlのダウ360医用シリコーン油、350cs及び2mlのスパン80(乳化剤)を含有する攪拌乳濁液に加えた。攪拌を最低10分間続けた。かくして得たマイクロ粒剤を減圧濾過によって回収して、真空オ

数によって特徴付ける。

プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス, USA 85 (1988) 5682～5692において、第4図中に下式のソマトスタチンのオクタペプチド類似体のラット中の血清濃度プロファイルが示されている。

*

*



しかしながら、上記の、ラットにおける本発明の組成物の血清濃度データとの明確な比較は、記載の血清濃度プロファイルは別の投与方法(筋肉内注射)に基づいており、且つ一層重要なこととして、マイクロカプセルの負荷水準(2～6%)と投与量(少なくとも45日間にわたり定量を行なっているけれども、20～50mgのマイクロカプセルの部分を30日間)が正確に指示されていないから、明確な比較を行なうことはできない。その上、使用したポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)の種類は正確に記されていない。

かくして文献の開示値は、本発明を妨げる公知

オープン中で終夜乾燥した。収率は10～40ミクロンの粒径範囲のマイクロ粒剤約90%であった。

マイクロ粒剤を賦形剤中に懸濁させて、ニュージ-ランド白ウサギに対して4mgのオクトレオチドの筋肉内用量で投与した。定期的に血液試料を採取すると、放射性免疫検定(RIA)分析によって測定するときに、30日間にわたり0.5～1.0 ng/mlの血清濃度を示した。

実施例2

1gのポリ(D, L-ラクチド-コ-グリコリド)グルコース(Mw=45,000、多分散度約1.7モル比55/45、英国特許第2,145,422B号の方法に従がい、0.2%のグルコースから製造した)を磁気攪拌機を用いて25mlの酢酸エチル中に溶解したのち、3mlのメタノール中に溶解した75mgのオクトレオチドを添加した。重合体-ペプチド混合物に対して15mlのシリコーン油(ダウ360ブランド医用シリコーン油、1000cs)を加えた。生成した混合物を実施例1に記した乳濁液に加えた。攪拌を最低10分間

続けた。かくして得たマイクロ粒剤を減圧濾過によって回収し、真空オーブン中で終夜乾燥した。10～40ミクロンの粒径範囲のマイクロ粒剤の80%を超える収率を得た。

マイクロ粒剤を賦形剤中に懸濁させ、ニュージールランド白ウサギに対して4gのオクトレオチドの用量で筋肉内投与した。血液試料を定期的に採取してRIAによって測定すると、21日間にわたって0.5～2 ng/mlの血清濃度を示した。

実施例3

20 mlのメタノール中の1.5gのオクトレオチド酢酸エステルの溶液を攪拌と共に500 mlの塩化メチレン中の18.5gのポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド) グルコース(モル比50/50、 $M_w=45,000$)に加えた。ペプチド-重合体懸濁液に対して500 mlのダウ360医用シリコン油(1000 cs)と800 mlのダウ360医用シリコン油(350 cs)を添加することによって相分離を達成した。かくして得た混合物を1800 mlのn-ヘプタン、2000 mlの

このマイクロ粒剤を賦形剤中に懸濁させ、白ウサギに対して5 g/kgのオクトレオチドの用量で筋肉内に注射した。血液試料を定期的に採取して、RIAによって測定すると、49日間にわたって0.3～7.7 g/mlの血清濃度を示した。

実施例4

1gのポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド) グルコース($M_w=46,000$ 、多分散度約1.7; 英国特許第2,145,422号Bの方法に従い、0.2%のグルコースから50/50のモル比で製造した)を磁気攪拌機を用いて10 mlの塩化メチレン中に溶解したのち、0.133 mlのメタノール中に溶解した75gのオクトレオチドを添加した。その混合物をたとえば、ウルトラツラックスを用いて20,000 rpmで1分間激しく混合することによって重合体溶液中のオクトレオチドのきわめて小さな結晶の懸濁液を生じさせた。

この懸濁液を高速タービン(ニトロアトマイザー)を用いて噴霧し、小さな液滴を温空気流中で

無菌の水及び40 mlのSPAN 80から成る攪拌した乳濁液に加えた。10分間の攪拌後に、ミクロスフェアを減圧濾過によって回収した。

生成物の半分を真空オーブン中で37℃で終夜乾燥した。残留塩化メチレン濃度は1.2%であった。

生成物の他の半分を、1 mlのSPAN 80を含有する1000 mlのエタノールと共に攪拌することによって、洗浄した。1時間の攪拌後に、エタノールを傾瀉し、そのマイクロ粒剤を1 mlのSPAN 80を含有する1000 mlのn-ヘプタンと共に攪拌した。1時間の攪拌後に、真空濾過によってマイクロ粒剤を集め、37℃の真空オーブン中で終夜乾燥した。このようにして洗浄したマイクロ粒剤の残留塩化メチレン濃度は1.2から0.12%に低下した。

生成物の合わせた収量は、5.6%のオクトレオチドを含有する、平均直径24ミクロン、残留ヘプタン1.5%の18.2g(91%)のマイクロ粒剤であった。

乾燥してマイクロ粒剤を生じさせた。マイクロ粒剤を“ジクロン”によって収集し、真空オーブン中で室温で終夜乾燥した。

マイクロ粒剤をpH 4.0の1/15モル濃度の酢酸塩緩衝液を用いて洗浄し、真空オーブン中で室温で再び乾燥した。72時間後にマイクロ粒剤をふるい(ふるい寸法0.125 mm)にかけて最終生成物を取得した。

このマイクロ粒剤を賦形剤中に懸濁させ、白ウサギ(チンチラーバスタード)に対して5 g/kgのオクトレオチドの用量で筋肉内; 且つオスのラットに対して10 g/kgの用量で皮下に投与した。血液試料を定期的に採取し、放射性免疫検定(RIA)分析によって測定すると、ウサギにおいて0.3～10.0 ng/ml(用量5g)、ラットにおいて0.5～7.0 ng/mlの血清濃度を示した。

実施例5

オクトレオチドを、メタノールの使用なしに、直接に重合体溶液中に懸濁させることを唯一の相違とする以外は実施例4に記した方法と同様な噴

露乾燥によってマイクロ粒剤を製造した。

そのマイクロ粒剤を賦形剤中に懸濁させ、雄のラットに対して10mg/kgのオクトレオチドの用量で皮下投与した。血液試料を定期的に採取して、放射性免疫検定(RIA)分析によって測定すると、42日間にわたって0.5~10.0ng/mlの血清濃度を示した。

実施例6

1gのポリ(D,L-ラクチド-コグリコリド)グルコース(M_w=46,000、多分散度約1.7;モル比50/50;英国特許第2,145,422号Bに従って、0.2%のグルコースを用いて製造した)を2.5mlの塩化メチレン中に溶解したのち、0.125mlの脱イオン水中に溶解した75mgのオクトレオチドを加えた。混合物を、たとえば、ウルトラーツラックスを用いて20,000rpmで1分間激しく混合した(内側W/O相)。

1gのゼラチンAを200mlの50℃の脱イオン水中に溶解し、その溶液を20℃に冷却した。

下記の三つの点を変化させたほかは、実施例6に対して記したものと同様にして、三相乳濁液法によってマイクロ粒剤を製造した。

1. 内側W/O相の調製に対して0.125mlの水の代りに0.25mlのpH4.0の酢酸塩緩衝液を用いた。
2. マイクロ粒剤の収集後の洗浄を、水の代りに1/45モル濃度のpH4.0の酢酸塩緩衝液を用いて行なった。
3. マイクロ粒剤の二度目の洗浄を省略した。

実施例8

酢酸塩緩衝液の代りに0.7%(重量/容量)の塩化ナトリウムを含有する水を用いて内側のW/O相を調製することのみを変化させるほかは、実施例7に対して記したものと同様にして三相乳濁液法によってマイクロ粒剤を調製した。

実施例9

薬物化合物を直接に重合体溶液中に分散させ、その後、生成分散液をゼラチン含有水相と混合するという点のみを変化させて、実施例6におい

(外側W相)。W/O相とW相を激しく混合した。それによって内側のW/O相は小液滴に分離し、それは外側のW相中に均一に分散していた。かくして得た三相乳濁液をゆっくりと1時間攪拌した。それによって塩化メチレンが蒸発し、マイクロ粒剤は内側の相の液滴から硬化した。マイクロ粒剤の沈降後に上澄液を吸引除去し、減圧濾過によってマイクロ粒剤を回収し、水洗によってゼラチンを除いた。実施例4に対して記したようにしてマイクロ粒剤の乾燥、ふるい分け、洗浄及び第二の乾燥を行った。マイクロ粒剤を賦形剤中に懸濁させ、白ウサギ(チンチラーバスタード)に対して5mg/kgのオクトレオチドの用量で筋肉内に、また、雄のラットに対して10mg/kgの用量で皮下に投与した。血液試料を定期的に採取して、放射性免疫検定(RIA)分析によって測定するときに、42日間にわたってウサギにおいて0.3~15.0ng/ml(5mgの用量)及びラットにおいて0.5~8.0ng/mlの血清濃度を示した。

実施例7

て記すと同様にしてマイクロ粒剤を調製した。

実施例10

オクトレオチドバモン酸塩

10.19gのオクトレオチド遊離塩基(10mM)と3.88gのエンボニン酸(10mM)を1gの水/ジオキサン(1:1)中に溶解した。反応混合物を濾過し、凍結乾燥してオクトレオチドバモン酸塩水和物の黄色粉末 $[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$ ($c = 0.35$, DMF中)を得た。係数=1.4、ここで係数=凍結乾燥物の重量/その中に含まれるオクトレオチドの重量。

バモン酸塩は実施例1~9のマイクロ粒剤中に存在するオクトレオチド酢酸の代りに用いることができ、且つすぐれた安定性を有する。

実施例11

20mlの塩化メチレン中の1gのポリ(D,L-ラクチド-コグリコリド)(モル比50:50、分子量=36,100)の溶液を攪拌と共に1.5mlのメタノール中に100mgのカルシトニンの溶液に加えた。20mlのシリコン油(ダウ

360 医用シリコン油、1000 cs) の添加によって相分離を行なった。かくして得た混合物を100 ml の pH 4 のりん酸塩緩衝液、400 ml の n-ヘプタン、4 ml のスパン 80 及び 40 ml のシリコン油 (ダウ 360 医用シリコン油、1000 cs) から成る攪拌乳濁液に対して加えた。10 分間の攪拌後に、減圧濾過によってマイクロ粒剤を集め、37℃ の真空オーブン中で終夜乾燥した。5.9% のカルシトニンを含む 1.1g のマイクロ粒剤の収量を得た。

実施例 12

140 ml の塩化メチレン中の 9.9g のポリ[D, L-ラクチド-コ-グリコリド] (モル比 50/50、 $M_w = 44,300$) を 100 mg のリブレッシンに加えた。この分散液を 1 時間磁気攪拌したのち、140 ml のシリコン油 (ダウ 360 医用シリコン油、1000 cs) と 2.5 ml のスパン 80 を加えた。その混合物を 2000 ml のヘプタンに加え、10 分間攪拌した。かくして得たマイクロカプセルを真空濾過によって集め、ヘプタンで

e) ミクロ粒剤を回収する

段階からなる生体分解性、生体適合性重合体基剤中の薬物を包含するマイクロ粒剤の製造方法。

2. 上記第 1 項記載の方法によって取得したマイクロ粒剤。

3. (i) 一相中に薬物を且つ他の相中に生体分解性、生体適合性重合体を含む水性の媒体及び水と相溶しない有機溶剤から成る油中水形乳濁液を乳化性物質又は保護コロイドを含む過剰の水性の媒体と激しく混合することによって油中水形乳濁液に対して何らかの薬物維持物質を添加するか又は何らかの中間体粘度上昇段階を適用することなしに、水中油中形乳濁液を形成させ、

ii) それから有機溶剤を脱離させ、

iii) かくして生じたマイクロ粒剤を単離し且つ乾燥する

ことから成る、生体分解性、生体適合性基剤中の薬物を包含するマイクロ粒剤の製造方法。

4. i) 薬物化合物及び生体分解性、生体適合性重合体を含む水と相溶しない有機溶剤から

3 回洗ったのち、吸引下に 10 分間乾燥した。試料の半分を水中の攪拌によって 10 分間攪拌し；他の半分は洗わずにおいた。両試料を 30℃ の真空オーブン中で終夜乾燥した。全収量は 10.65g のマイクロカプセルであった。洗浄した試料の分析は 0.5% のリブレッシンを、水洗しなかった試料に対しては 0.5% のちリブレッシンを示した。

本発明の主な特徴および態様を記すと次のとおりである。

1. a) 重合体基剤材料を薬物化合物を溶解し

ない適当な溶剤中に溶解し、

b) 段階 a) の溶液中の重合体に対する非溶剤である適当な溶剤中の薬物化合物の溶液を添加し且つ分散させ、

c) 段階 b) の分散物に相誘発剤を添加することによってマイクロ粒剤の形成を誘発させ、

d) 段階 c) の混合物に対して水中油形乳濁液を添加することによってマイクロ粒剤を硬化させ、且つ

成る薬物化合物懸濁液を乳化性物質又は保護コロイドを含む過剰の水性媒体と激しく混合することによって、何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、薬物化合物が油成分中に分解している水中油形乳濁液を形成させ、

ii) それから有機溶媒を離脱させ、

iii) かくして生じたマイクロ粒剤を単離し且つ乾燥する

ことから成る、生体分解性、生体適合性重合体中の薬物化合物を含むマイクロ粒剤の製造方法。

5. a) 水性媒体中の薬物の溶液、及び

b) 水性の媒体と相溶しない有機溶剤中の重合体の溶液を激しく混合し、生成した a) 中の b) の油中水形乳濁液を、

c) 油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、保護コロイドを含む過剰の水性の媒体と共に激しく混合し、生成した水中油中水形乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を

脱離によって硬化させ、且つ生成したマイクロ粒剤を単離する

ことから成るマイクロ粒剤の製造方法。

6. 薬物はソマトスタチンである上記第5項記載の方法。

7. 薬物はオクトレオチドである上記第5項記載の方法。

8. 薬物はオクトレオチド パモエート塩である上記第5項記載の方法。

9. 重合体はポリラクチド-コ-グリコリドである上記第5項記載の方法。

10. 水性の媒体は水又は緩衝液である上記第5項記載の方法。

11. 水性の媒体はpH 3~8の緩衝液である上記第5項記載の方法。

12. 有機溶剤は塩化メチレンである上記第5項記載の方法。

13. a) 0.8~4.0 g/1~120 mlの重量/容量比における水又は緩衝液中のソマトスタチンの溶液及び

b) 4.0 g/100 mlの重量/容量比における水性の媒体と相溶しない有機溶剤中のポリラクチド-コ-グリコリドの溶液を薬物の重合体に対する重量/重量比が1/16となり且つ水性の媒体/有機溶剤の容量/容量比が1/10となるような具合に激しく混合し、生成したb)中のa)の油中水形乳濁液と

c) 0.01~15.0%の濃度で保護コロイドを含有する過剰の水性の媒体とを1/4のab)/c)の容量/容量混合速度比において、

油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、激しく混合し、生成した水中油中水形乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を有機溶剤の蒸発によって硬化させ且つ生成したマイクロ粒剤を単離する

ことから成るマイクロ粒剤の製造方法。

16. a) pH 3~8の緩衝液中の2.5 g/1.0 mlの重量/容量比におけるオクトレオチドの溶液及び

b) 水性の媒体と相溶しない有機溶剤中のポリラクチド-コ-グリコリドの溶液を、薬物の重合体に対する重量/重量比は1/10~50となり且つ水性の媒体/有機溶剤の容量/容量比は1/1.5~30となるような具合に激しく混合し、生成したb)中のa)の油中水形乳濁液と

c) 保護コロイドを含有する過剰の水又は緩衝液とを、1/10~100のab)/c)の容量/容量混合速度において、

油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、激しく混合し、生成した水中油中水形乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を有機溶剤の蒸発によって硬化させ且つ生成したマイクロ粒剤を単離する

ことから成るマイクロ粒剤の製造方法。

14. 保護コロイドはゼラチンである上記第13項記載の方法。

15. a) 2.5 g/10 mlの重量/容量比における水性媒体中のソマトスタチンの溶液及び

b) 4.0 g/100 mlの重量/容量比における塩化メチレン中のポリラクチド-コ-グリコリドの溶液を薬物の重合体に対する重量/重量比が1/16となり且つ水性の媒体/有機溶剤の容量/容量比が1/10となるような具合に激しく混合し、生成したb)中のa)の油中水形乳濁液と

c) 重量で0.5%の濃度でゼラチンを含有する、pH 3~8の過剰の緩衝液とを、1/40のab)/c)の容量/容量混合速度比において

油中水形乳濁液に対して何らかの薬物保護物質を添加するか又は何らかの中間的な粘度上昇段階を適用することなしに、激しく混合し、生成した水中油中水形乳濁液中の初期のマイクロ粒剤を有機溶剤の蒸発によって硬化させ且つ生成したマイクロ粒剤を単離し、洗浄し且つ乾燥する

ことから成るマイクロ粒剤の製造方法。

17. 上記第3項記載の方法によって取得したマイクロ粒剤。

18. 生体分解性、生体適合性重合体基剤中のオクトレオチド又はその塩あるいは誘導体から成

る徐放性製剤。

19. 重合体はポリ-(DL-ラクチド-コ-グリコリド) グルコースである上記第18項記載の徐放性製剤。

20. 表面には実質的に薬物化合物が存在しないマイクロ粒剤の形態にある上記第18項記載の徐放性製剤。

21. 薬物混合物又はメタノール又は水あるいはpH 3~8の緩衝液中のその溶液と塩化メチレン中のポリラクチド-コ-グリコリドの溶液を混合し、且つ生成した重合体溶液中の薬物化合物の懸濁溶液又は乳濁液を温空気流中で噴霧し、ミクロスフェアを収集し且つそれをpH 3.0~8.0の緩衝溶液又は蒸留水中で洗浄したのち、それを真空中で20~40℃の温度で乾燥することによって製造した上記第18項記載の徐放性製剤。

22. オクトレオチドの濃度は重量で2.0~10%である上記第18項記載の徐放性製剤。

23. 1~250ミクロンの直径を有するマイクロ粒剤形態の上記第18項記載の徐放性製剤。

28. M_w/M_n は2.0~2.5である上記第24項記載の徐放性製剤。

29. 体重1kg当り10mgの薬物化合物の投与量でラットに対して皮下的に投与するときに30日間にわたって少なくとも0.3ng/mlで20ng/ml未満の血清中における薬物化合物濃度を表わす上記第18、24又は25項記載の徐放性製剤。

30. 体重1kg当り5mgの薬物化合物の投与量でウサギに対して筋肉内的に投与するときに50日間にわたって少なくとも0.3ng/mlで多くとも20ng/mlの血清中における薬物化合物濃度を表わす上記第18、24又は25項記載の徐放性製剤。

31. 体重1kg当り5mgの薬物化合物の投与量でウサギに対して筋肉内的に投与するときに0~42又は43日の期間にわたって少なくとも70%の抑制を表わす上記第18、24又は25項記載の徐放性製剤。

32. 体重1kg当り10mgの薬物化合物の投与量でラットに対して皮下的に投与するときに0~

24. ポリオールの40/60~60/40ポリラクチド-グリコリドエステルとしてのペプチド薬物化合物を包含し、ポリオールは3~6のヒドロキシル基を有する(C₃~₆)炭素鎖含有アルコール及び単糖類又は二糖類のグループから選択し、且つエステル化したポリオールは少なくとも3のポリラクチド-コ-グリコリドを有する徐放性製剤。

25. 25,000~100,000の分子量 M_w と1.2~2の多分散度 M_w/M_n の分子鎖を有する線状40/60~60/40ポリラクチド-コ-グリコリド重合体中の重量で0.2~10%のペプチド薬物化合物の濃度でカルシトニン、リプレッシン又はソマトスタチンのグループから選択したペプチド薬物化合物を包含する徐放性製剤。

26. 10,000~200,000の主分子量 M_w と1.7~3.0の多分散度 M_w/M_n を有する上記第24項記載の徐放性製剤。

27. M_w は35,000~60,000である上記第24項記載の徐放性製剤。

42日間にわたって2.5~6.5ng/mlの平均血清濃度(C_p理想的)を表わす上記第18、24又は25項記載の徐放性製剤。

33. 体重1kg当り5mgの薬物化合物の投与量でウサギに対して筋肉内的に投与するときに3.5~6.5ng/mlの平均血清濃度(C_p理想的)を表わす上記第18、24又は25項記載の徐放性製剤。

34. 体重1kg当り10mgの薬物化合物の投与量でラットに皮下的に投与するときに0~42又は43日間にわたって160~230ng/ml×日のAUCを表わす上記第18、24又は25項記載の徐放性製剤。

35. 体重1kg当り5mgの薬物化合物の投与量でウサギに対して筋肉内的に投与するときに0~42又は43日間にわたって160~275ng/ml×日のAUCを表わす上記第18、24又は25項記載の徐放性製剤。

36. 先端巨大症又は乳癌の治療又は予防において使用するための上記第18項記載の徐放性製

剤。

37. 治療を必要とする患者に対して上記第1
8項記載のデポ製剤を非経口的に投与することか
ら成る患者に対するペプチド薬物の投与のための
方法。

38. 先端巨大症又は乳癌の治療のための上記
第37項記載の方法。

39. オクトレオチド-パモン酸塩。

40. オクトレオチドをエンボニン酸又はその
反応性誘導体と反応させるオクトレオチド-パモ
ン酸塩の製造方法。

41. 生体分解性、生体適合性重合体マトリッ
クス中の、カルシトニン及びリプレッシン及びそ
れらの製薬学的に許容できる塩類のグループから
選択したペプチド薬物化合物から成る徐放性製剤。

42. カルシトニン及びリプレッシンのグルー
プから選択したペプチド薬物化合物から成る上記
第25項記載の徐放性製剤。

特許出願人 サンド・アクチエングゼルシャフト

代理人 弁理士 小田島 平 吉



第1頁の続き

| ⑤Int. Cl. ³ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|------------------------|-------|---------|
| C 07 K | 7/06 | 8318-4H |
| | 7/26 | 8318-4H |
| | 7/36 | 8318-4H |
| // A 61 K | 37/02 | 8615-4C |
| | 37/30 | 8615-4C |
| | 37/43 | 8615-4C |
| C 07 K | 99:46 | |
| | 99:58 | |

優先権主張 ③1989年9月22日③米国(US)③411347

| | | |
|------|-------------------------|--|
| ⑦発明者 | ホーキンス・バリアン ト・モールドイング | アメリカ合衆国ニュージャージー州07945 メンダム・コ レイレイン 2 |
| ⑦発明者 | オスカル・ナゲレ | スイス国シーエイチ-4450ジサツハ・オーペラーミューレ ステツテンベーク 28 |
| ⑦発明者 | ジェイン・エドナ・ピ アソン | アメリカ合衆国ニュージャージー州07439 オジエンデン ズバーグ・メインストリート 13 |

FINE PARTICLE PREPARATION AND ITS PRODUCTION

Publication number: JP6293636

Publication date: 1994-10-21

Inventor: AKAGI YASABURO; TAKECHI NOBUYUKI;
NONOMURA MUNEO

Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

Classification:

- international: **A61K9/52; A61K9/58; A61K47/34; A61K9/52;**
A61K47/34; (IPC1-7): A61K9/58; A61K9/52

- european:

Application number: JP19930178852 19930720

Priority number(s): JP19930178852 19930720; JP19930021142 19930209;
JP19920198242 19920724

[Report a data error here](#)

Abstract of JP6293636

PURPOSE: To obtain a new sustained release fine particle preparation containing a medicine.

CONSTITUTION: This medicine-containing polymer fine particle preparation comprises a water-soluble inorganic salt, organic acid or organic acid salt dispersed at least partially or wholly to the surface of the preparation. A medicine-containing polymer solution and a solution of the water-soluble inorganic salt, organic acid or organic acid salt are sprayed and brought into contact with each other in a spray dryer without being made into a mixed solution to produce the objective medicine-containing polymer fine particle preparation. Optionally, the solution of the water-soluble inorganic salt, organic acid or organic acid salt may be mixed with a nonionic surfactant or may be separately sprayed with a solution of the nonionic surfactant. A sustained release fine particle preparation having a high content of medicine can be continuously mass-produced in a short time to greatly suppress aggregation and adhesion of fine particle preparation. Further, dispersibility of fine particle preparation into a dispersion medium can be extremely improved.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.